

Uso de medicamentos y de presuntos teratógenos durante el primer trimestre de gestación en América Latina.

R. C. LIASCOVICH*
P. M. BARBERO*
S. ROZENTAL*
J. E. PAZ**
E. E. CASTILLA***

Resumen:

El objetivo de esta investigación es definir el perfil de consumo de medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y detectar el uso de potenciales teratógenos. La muestra forma parte del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), de base hospitalaria y de tipo caso-control. Se utilizaron los controles: 37.888 recién nacidos sin malformaciones congénitas registrados entre 1967 y 1991. Las madres fueron interrogadas sobre el consumo de medicamentos durante el primer trimestre de gestación. El consumo global fue de 22,2%, cifra que resulta inferior a las publicadas para otras regiones del mundo. Más del 90% de los medicamentos consumidos pertenecen a 6 de los 14 grupos de la Clasificación Anatómica y Terapéutica de Agentes Químicos (ATC). El consumo global es mayor en niveles socioeconómicos más altos y aumenta con la edad materna aunque no se relaciona con el orden de gravidez. El tipo de medicamentos consumidos no guarda relación con el nivel socioeconómico pero varía según la edad materna y el orden de gravidez. Un 6.4% de las madres que consumieron algún medicamento usaron algún teratógeno de la categoría X y un 1.0%, alguno de los seleccionados de la categoría D de la Food and Drugs Administration.

Palabras clave: embarazo, medicamentos, teratógenos.

Summary:

The purposes of the present investigation are to define the profile of drug intake during the first trimester of pregnancy and to detect the use of potential teratogens in a sample of pregnant women in Latin America. The sample is part of the Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC), a hospital-based, case-control register. This investigation only included the controls: 37.888 non malformed newborns registred between 1967 and 1991. Mothers of controls were interviewed about drug intake during the first trimester in pregnancy. A 22.2% of mothers of

* Instituto Nacional de Genética Médica (INGEM). Las Heras 2670, 3er. piso, 1425 Buenos Aires, Argentina.

** Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE), 526 entre 10 y 11, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

*** Departamento de Genética. Instituto Oswaldo Cruz, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil y CEMIC, Galván 4102, Bs. Aires, Argentina.

controls stated drug intake, being this figure lower than in other regions. Over 90% of intaken drugs belong to 6 of the 14 groups included in the Anatomic and Therapeutic Classification of Chemical Agents (ATC). Overall intake is larger in higher socio-economic levels and it increases with maternal age, although it is not associated with gravidity. The type of drug used bears no relation with the socio-economic level but varies depending on maternal age and gravidity orders. According to the Food and Drug Administration nomenclature, among drug consumers, 6.4% were found to have used some X-category teratogen and 1.0%, some D-category teratogen.

Key words: pregnancy, drugs, teratogens.

INTRODUCCION

Algunas investigaciones referidas al uso de medicamentos durante la gestación estiman que aproximadamente la mitad de las mujeres consumen por lo menos un medicamento durante el primer trimestre del embarazo (1). Se ha señalado que la automedicación es una práctica habitual en diferentes poblaciones, entre ellas la latinoamericana (2, 3). Asimismo, son pocos los trabajos que han descrito un perfil de consumo de medicamentos durante el embarazo en una población determinada (4, 5).

Desde el recordado episodio de la talidomida a principios de la década de los '60, se ha tomado conciencia de la potencial acción teratogénica de las drogas y varios programas de vigilancia epidemiológica han investigado la relación entre el consumo de medicamentos y los defectos congénitos (6). Entre ellos, en 1967 comenzó a funcionar el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud para la Prevención de los Defectos Congénitos (7), el cual es un sistema de registro de malformaciones congénitas en recién nacidos con base hospitalaria y del tipo caso control.

La acción de un determinado teratógeno depende de la dosis, el momento de la gestación en el que ocurre la exposición, la suscep-

tibilidad individual y la interacción con otros factores ambientales (8). Los datos para determinar la teratogenicidad de una sustancia provienen de estudios llevados a cabo en animales de laboratorio, estudios realizados "in vitro", análisis de casos aislados descritos en la literatura y estudios epidemiológicos. La conveniencia o no de consumir un medicamento durante el embarazo es evaluada a través del análisis de la relación riesgo-beneficio en función del poder teratogénico de la sustancia en estudio.

El análisis del perfil de medicamentos consumidos en el primer trimestre de la gestación puede ayudar a definir mejor el estado sanitario de una población y, específicamente, detectar el uso de medicamentos contraindicados en el embarazo. En este trabajo se describe dicho perfil, así como la exposición a drogas reconocidamente teratogénicas durante el primer trimestre del embarazo, en una muestra de gestantes de América Latina.

MATERIAL Y METODOS

Durante el período 1967-1991, el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) (9) examinó 1.362.526 recién nacidos en 83 hospitales de nueve países latinoamericanos. Para cada uno de los malformados detectados, se tomó como recién nacido control al nacimiento siguiente

del mismo sexo y no malformado, ocurrido en el mismo hospital. Los 37.888 controles constituyen una muestra tomada al azar y representan a la población general; en base a ellos el perfil de consumo de medicamentos fue estimado.

Se completó un formulario estandarizado con 50 variables, entre las que se incluía una pregunta abierta sobre el consumo de medicamentos durante el primer trimestre de gestación.

Se clasificaron los establecimientos hospitalarios como gratuitos o pagos y la escolaridad materna, se dividió en dos categorías, baja: desde analfabeta hasta nivel primario incompleto y alta: desde nivel primario completo hasta nivel universitario completo. Ambas variables se utilizaron como indicadores de nivel socio-económico. La edad materna se dividió en tres categorías, la primera hasta 19 años, la segunda entre 20 y 29 años y la tercera de mayores de 29 años. El orden de gravidez se dividió en dos categorías: primíparas y multíparas.

La muestra incluyó nacimientos registrados en maternidades de Argentina, Brasil, Chile, Ecuador, Venezuela, Bolivia, Colombia, Perú y Uruguay. Los cuatro últimos países fueron reunidos en un único grupo debido al reducido número de casos observados.

Para codificar los fármacos se utilizó la clasificación anatómica y terapéutica de agentes químicos (ATC) (10). Para el análisis, todos los

medicamentos se agruparon según el primer dígito (nivel anatómico) y en el caso de los de mayor consumo, según los tres primeros dígitos o grupos terapéuticos principales.

La clasificación de la Food and Drugs Administration (FDA) agrupa a las sustancias en 5 categorías, de las cuales la categoría X incluye medicamentos para los cuales estudios en animales y humanos han mostrado asociación con anomalías letales. El riesgo del uso de estos fármacos en la gestante es claramente superior a un posible beneficio y están contraindicados en mujeres embarazadas. Los medicamentos de la categoría D son aquellos para los cuales existe evidencia de riesgo fetal en humanos, pero en los que los beneficios de su uso en mujeres embarazadas pueden superar el potencial daño fetal (11).

El análisis del uso de medicamentos contraindicados durante el embarazo se llevó a cabo identificando todas las sustancias consumidas de las categorías X y aquellas de la categoría D de comprobada acción teratogénica.

RESULTADOS

Nivel de consumo

Un 22,2% de las madres consumieron medicamentos durante el primer trimestre de gestación. El número medio de medicamentos por madre que consume fue de 1,5 (Tabla 1).

Tabla 1
CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR PAIS.

PAIS	PERIODO	Madres total n	Madres que consumen n	(%)	Fármacos consumidos n	Medía por madre que consume
ARGENTINA	1967-91	13893	2555	(18,4)	3575	1,4
BRASIL	1972-91	6741	2198	(32,6)	3221	1,5
CHILE	1969-91	5683	809	(14,2)	1027	1,4
ECUADOR	1973-80	2325	641	(27,6)	832	1,3
VENEZUELA	1973-91	6548	1808	(27,6)	3158	1,8
RESTO	1968-91	2698	404	(14,9)	539	1,3
TOTAL		37888	8418	(22,2)	12352	1,5

Resto: Bolivia, Colombia, Perú, Uruguay; n=número

Diferencias entre países

Al comparar los porcentajes de madres que utilizaron medicamentos, se observaron diferencias significativas entre los países ($X^2=942,89$; $GL=5$; $p<0,00001$), siendo Brasil (32,6%) y Chile (14,2%) los de mayor y menor consumo respectivamente. El número medio de medicamentos por madre que consume varió entre 1,3 en Ecuador hasta 1,8 en Venezuela (Tabla 1).

En todos los países, más del 90% de los medicamentos consumidos se incluyeron en 6 de los 14 grupos anatómicos de la clasificación ATC, y entre ellos los de uso más frecuente pertenecen a 10 grupos terapéuticos principales. Los fármacos utilizados para el aparato digestivo y el metabolismo son los de mayor frecuencia de uso en todos los países. El orden en que se consumen los grupos restantes varía entre los diferentes países analizados (Tabla 2).

Tabla 2
PORCENTAJE DE CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR GRUPO TERAPEUTICO Y POR PAIS.

PAIS	AO3	AO4	A11	B03	G03	J01	N02	N05	R03	R05	Otros
ARGENTINA	3,0	2,8	1,0	0,3	3,8	2,5	2,4	1,4	0,4	0,4	5,5
BRASIL	5,2	7,4	8,7	3,4	3,5	3,3	2,8	1,3	0,7	0,6	8,1
CHILE	1,8	1,1	2,2	1,2	1,7	1,6	2,3	0,9	0,5	0,3	3,3
ECUADOR	2,2	5,5	14,9	0,4	1,3	2,7	2,2	0,3	0,0	0,4	3,5
VENEZUELA	0,9	3,7	13,6	13,6	0,9	2,6	2,5	0,4	0,3	0,6	7,4
RESTO	0,7	2,7	1,0	0,4	1,8	2,5	2,3	1,9	0,4	0,7	4,1
TOTAL	2,6	3,7	5,6	3,3	2,6	2,5	2,4	1,1	0,4	0,5	5,7

A03: antiespasmódicos, A04: antieméticos, A11: vitaminas, B03: antianémicos G03: hormonas sexuales J01: antibióticos de uso sistémico, N02: analgésicos N05: psicolépticos, R03: antiasmáticos R05: para la tos, Otros: todos los restantes. Resto: Bolivia, Colombia, Perú, Uruguay.

Se destaca la alta frecuencia de consumo de vitaminas en Ecuador ($X^2=66,05$ $GL=1$ $p<0,00001$) y Venezuela ($X^2=716,33$ $GL=1$ $p<0,00001$), antieméticos en Brasil ($X^2=83,05$ $GL=1$ $p<0,00001$) y Ecuador ($X^2=5,57$ $G.L.: 1$ $p<0,02$), antianémicos en Venezuela ($X^2=2.170,84$ $G.L.: 1$ $p<0,00001$) y hormonas sexuales en Argentina ($X^2=267,90$ $G.L.: 1$ $p<0,00001$).

Factores de riesgo

El análisis del consumo de medicamentos según el tipo de establecimiento hospitalario y la escolaridad materna, dos indicadores de nivel socioeconómico, muestra un consumo significativamente mayor en los niveles más altos. A su vez, el consumo de medicamentos

aumenta significativamente con la edad, pero no guarda relación con el orden de gravidez (Tabla 3).

Cuando se investigó la relación entre los factores de riesgo mencionados y el tipo de medicamentos consumidos, se halló que no existe variación significativa con la escolaridad materna ni con el tipo de establecimiento hospitalario. Sin embargo, con el incremento de la edad materna, disminuye el consumo de antieméticos, vitaminas y antianémicos y aumenta el de psicolépticos ($X^2=115,65$, $p<0,001$). A su vez, en las primíparas hay un mayor consumo de antieméticos y en las multíparas, de hormonas sexuales ($X^2=115,26$, $p<0,001$).

Consumo de presuntos teratógenos

Se detectó que un 6.4% de las madres que consumieron algún medicamento usaron algún teratógeno de la categoría X y un 1,0%, alguno de los seleccionados de la categoría D (clasificación: Food and Drugs Administration) (Tabla 4). Se destaca el consumo de productos

con hormonas sexuales. En particular, con respecto a los anticonceptivos se observa un consumo relativamente mayor en mujeres de nivel de escolaridad inferior (RR=1,44, L.C. 95%=1,00 - 1,88), sugiriendo un mal uso de estas drogas en mujeres de bajo nivel de instrucción.

Tabla 3
RIESGOS RELATIVOS PARA EL CONSUMO DE MEDICAMENTOS SEGUN ALGUNAS VARIABLES SELECCIONADAS

VARIABLE	CATEGORIA	MADRES ENCUESTADAS			RR (IC 95%) p
		NO CONSUMEN n	CONSUMEN n	%	
Tipo de hospital	Gratuito	16616	4191	20,1	1,24(1,19-1,29) p<0,0001
	Pago	12688	4222	25,0	
Escolaridad materna	Baja	10500	2517	19,3	1,20(1,15-1,25) p<0,0001
	Alta	18475	5598	23,3	
orden de gravidez	Primípara	9745	2810	22,4	1,02(0,98-1,07) N.S.
	Múltipara	19527	5459	21,8	
Edad materna (años)	≥19	5768	1240	17,7	1,00
	20-29	16642	4722	22,1	1,32
	≤30	6829	2287	25,1	1,56 X ² =123,8 p<0,0001

Baja: hasta primaria incompleta, alta: primaria completa o mayor; n=número.

Tabla 4
CONSUMO DE MEDICAMENTOS INCLUIDOS EN LAS CATEGORIAS X Y D DE LA FDA.

PAIS	CATEGORIAS (FDA)												TOTAL	
	X						D							
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	
ARGENTINA	2	3	0	0	206	0	86	2	0	0	17	11	0	327
BRASIL	3	0	0	8	54	0	75	3	0	0	10	9	0	162
CHILE	0	12	0	0	3	2	26	2	1	0	4	7	1	58
ECUADOR	0	0	0	0	6	0	2	0	0	0	2	1	0	11
VENEZUELA	0	0	0	0	4	0	21	2	0	0	2	4	0	33
RESTO	0	0	0	0	14	0	11	0	0	0	2	6	0	33
TOTAL	5	15	0	8	287	2	221	9	1	0	37	38	1	624

(1): Ergotamina, (2): Oxitocina, (3): Metotrexate, (4): Misoprostol, (5): Estrógenos y progestágenos, (6): Andrógenos, (7): Anticonceptivos, (8): Quinina, (9): Antagonistas de vitamina K, (10): Citostáticos, (11): Tetraciclina, (12): Hidantoína y derivados, (13): Acido valproico. Resto: Bolivia, Colombia, Perú, Uruguay.

DISCUSION

Al comparar nuestros resultados con los obtenidos para otras poblaciones, se observa que en Latinoamérica el consumo global se encuentra por debajo de las cifras publicadas para regiones del primer mundo. Investigaciones referidas a la población de EE.UU. indican que aproximadamente un 40% de las mujeres interrogadas consumen al menos un medicamento durante el primer trimestre de gestación (12, 13) y en una muestra española, este porcentaje llega a un 79% (3).

Aunque el tipo de medicamentos consumidos es variable según la población considerada, las diferencias entre países podrían explicarse, al menos en parte, por la existencia de conductas médicas y populares propias de cada región.

En el caso de Latinoamérica, la dificultad en el acceso a servicios de salud, la desinformación del cuerpo profesional respecto de las consecuencias adversas de ciertos medicamentos consumidos durante la gestación, las deficiencias en los sistemas de aprobación y control de venta de productos farmacéuticos y la falta de control prenatal (que pueden ser atribuidos a planes y acciones de salud insuficientes y a la condición socioeconómica), son factores que interactúan y que definen el perfil de consumo durante la gestación. A todo ello se le agrega el hábito de la automedicación que, por la mencionada falta de controles y las falencias en educación para la salud, incluye no sólo a medicamentos de venta libre sino también a aquellos de venta bajo receta. Por lo anterior no es de sorprender que se registre el consumo por parte de mujeres gestantes de medicamentos teratogénicos.

El uso de productos popularmente conocidos como abortivos como la quinina, la ocitocina, el misoprostol y algunas preparaciones hormonales, pueden imputarse quizá a la alta frecuencia de embarazos no planificados que ocurren en la región y a un bajo nivel de información acerca de los efectos de dichos medicamentos. Esto último también es válido para los casos de mujeres tratadas con derivados de la hidantoína o ácido valproico o con antagonistas de la vitamina K, antes que las gestaciones sean clínicamente detectadas.

El consumo de hormonas sexuales en el primer trimestre de gestación, especialmente en forma de anticonceptivos, sugiere que las mujeres no están al tanto de la forma correcta de utilización de este método de planificación familiar. Estas sustancias, a pesar de su escaso poder teratogénico son incluidas por la FDA en el grupo X, pues su uso no está indicado durante el embarazo.

Los resultados del presente trabajo pueden servir como guía para orientar las acciones correspondientes en educación para la salud de la población así como para la prescripción de medicamentos a las embarazadas y el correspondiente control de su suministro.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue parcialmente financiado por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), por el Ministerio de Salud y Acción Social de la Argentina, por el Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) del Brasil y por la Fundación Roemmers de Argentina.

REFERENCIAS

- 1) Koren G, Bologna M, Long D, Feldman Y, Shear NH. Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989, 160:1190-94.
- 2) Rubin PC, Graig GF, Gavin K, Sumner D. Prospective survey of use of therapeutic drugs, alcohol, and cigarettes during pregnancy. *Brit. Med. J.* 1986, 292:81-83.
- 3) Wolff MJ. Use and misuse of antibiotics in Latin America. *Clin. Infect. Dis.* 1993, 17, Suppl 2: 346-51.
- 4) Salvador J, Martínez Frías ML, Rodríguez Punilla E. Consumo de medicamentos por la mujer embarazada en España. Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1989.
- 5) Clavijo Montoya HA. Estudo sobre o consumo de medicamentos, alcool e fumo por gestantes na regio de Porto Alegre, e avaliacao do potencial teratogénico implicado. Tesis doctoral, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil. 1991.
- 6) Congenital Malformations Worldwide. A Report from the International Clearinghouse for Birth Defects monitoring services. Elseviere Sci. Publ. Amsterdam. 1991.
- 7) Castilla EE, Mutchinik O, Paz JE, Muñoz E, Gelman Z. Estudio latinoamericano sobre malformaciones congénitas. *Bol. Ofic. Sanit. Panam.* 1974, 494-502.
- 8) Dicke JM. Teratology: Principles and Practice. *Med. Clin.* 1989, 73:567-82.
- 9) ECLAMC. Manual Operacional. Ed. Univ. Fiocruz. Rio de Janeiro. 1995.
- 10) Guidelines for ATC Classification. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Oslo, Noruega, Rev. 1991.
- 11) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe JY. Drugs in pregnancy and lactation. Ed. Williams & Wilkins. Baltimore USA. 1990.
- 12) Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Ed: Littleton, Publishing Sciences Group. 1977.
- 13) Piper JM, Baum C, Kenedy DL. Prescription drug use before and during pregnancy in a medicaid population. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987, 157:148-56.
- 14) Mitchell AA, Cottler LB, Shapiro S. Effect of questionnaire design on recall of drug exposure in pregnancy. *Am. J. Epidemiol.* 1986, 123:670-76.
- 15) Cordero JF, Oakley GP. Drugs exposure during pregnancy: some epidemiologic considerations. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1983, 26:418-428.